



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tolvaptán (Jinarc®) en poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)

IPT, 20/2017. V1

Fecha de publicación: 8 de junio de 2017[†]

La PQRAD es un trastorno hereditario que se caracteriza fundamentalmente por la formación de quistes en los riñones con el consiguiente aumento del tamaño del riñón. La consecuencia es una alteración progresiva de la función renal que suele conducir a una insuficiencia renal terminal.

Se debe a mutaciones en los genes *PKD1* y *PKD2*, que, entre otras alteraciones, causan un aumento de los niveles de AMPc intracelular y provocan el crecimiento de quistes y alteraciones en el parénquima renal que finalmente provocan insuficiencia renal.

La tasa de crecimiento de los riñones, a costa de los quistes que los ocupan, determina el pronóstico de la PQRAD (1,2). Se calcula que la probabilidad de que se produzca un fallo renal a los 60 años debido a esta enfermedad es del 50%. No obstante, hay pacientes que pueden permanecer asintomáticos toda la vida.

La enfermedad se caracteriza principalmente por hipertensión arterial y alteración de la función renal, pero existen otras manifestaciones clínicas, como dolor abdominal, infecciones, hematuria, aneurismas cerebrales y poliquistosis hepática.

No se dispone de datos que permitan establecer de manera fiable la prevalencia de PQRAD, pero se estima que en España puede haber entre 20.000 y 30.000 afectados (5).

El tratamiento de los pacientes se ha encaminado al manejo de los síntomas y las complicaciones de la enfermedad (fundamentalmente hipertensión, dolor e infecciones) (3,4), sin que existiera ningún medicamento autorizado para el tratamiento específico de esta enfermedad.

El objetivo del tratamiento de la enfermedad sería el enlentecimiento del deterioro de la función renal con el fin de retrasar (e, idealmente, evitar) la necesidad de tratamiento renal sustitutivo y disminuir la mortalidad en estos pacientes.

TOLVAPTÁN (JINARC®)

Tolvaptán está autorizado en el enlentecimiento de la progresión del desarrollo de quistes y de la insuficiencia renal en adultos con PQRAD en estadio 1-3 de la enfermedad renal crónica al inicio del tratamiento y con evidencia de evolución rápida de la enfermedad (6).

El principio activo ya ha sido autorizado en otro medicamento y bajo otro nombre comercial para el tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Farmacología

Tolvaptán es un antagonista de vasopresina que disminuye la proliferación de quistes en la PQRAD mediante la reducción intracelular de los niveles de AMPc.

Se presenta en comprimidos de 15, 30, 45, 60 y 90 mg.

Eficacia (1)

La eficacia de tolvaptán se basa fundamentalmente en un estudio de fase III (TEMPO 3:4 o 156-04-251), doble ciego, comparado con placebo, en el que se incluyeron pacientes adultos con un rápido crecimiento de los quistes (volumen del riñón ≥ 750 ml según imagen de resonancia magnética) y un aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft-Gault de ≥ 60 ml/min. Los criterios de estratificación fueron: hipertensión (sí/no; el 79% de los pacientes fueron hipertensos), aclaramiento de creatinina (< 80 ml/min o ≥ 80 ml/min; la media de la tasa de filtración glomerular estimada fue de 82 ml/min/1,73m²) y volumen total del riñón (menor o ≥ 1000 ml; la media del volumen total de riñón fue de 1692 ml).

Novocientos sesenta y un pacientes recibieron tolvaptán, comenzando con 45+15 mg (45 mg al despertar y 15 mg ocho horas después), pasando a continuación a un régimen de 60+30 mg y de 90+30 mg si el paciente lo toleraba, con al menos una semana de separación entre los diferentes regímenes. La dosis más alta tolerada es la que se mantuvo durante los 3 años del estudio, pudiendo existir modificaciones de las mismas en función de las circunstancias clínicas del paciente. Un total de 484 pacientes recibieron placebo.

La variable principal de eficacia fue la tasa de cambio en el volumen total del riñón (normalizada como porcentaje) respecto al comienzo del estudio, que fue de 2,8% por año en el brazo de tolvaptán frente a 5,51% por año en el brazo de placebo (resultados estadísticamente significativos). Durante los 3 años, el volumen total del riñón aumentó un 9,6% en los pacientes tratados con tolvaptán y un 18,8% en los tratados con placebo (ver tabla 1).

Tabla 1: Tasa de crecimiento del volumen renal total (%/año) en la población por intención de tratar del estudio pivotal (156-04-251)

Parameter	Tolvaptan	Placebo
Rate of percent growth per year ^a		
Number of subjects	819	458
Mean	2.777	5.608
Median	2.265	5.585
SD	5.659	5.330
Minimum	-23.129	-20.634
Maximum	64.270	43.948
Estimated slope ^b	0.0280	0.0551
Treatment effect		
Difference (%)		-2.708
95% CI ^c		-3.269, -2.147
Slope reduction (%)		49.2
Ratio of geometric mean ^d		0.974
95% CI		0.969, 0.980
p-value ^e		< 0.0001

Note: Subjects with baseline and postbaseline MRI results are included in the primary efficacy analysis. "Within the treatment period" was defined as the period starting from the first dosing day to 14 days after the last dose of IMP.

^a Summary statistics were derived by regressing logarithm-transformed kidney volume data against time, then displaying regression-slope exponentials. Time variable used in the regression was equal to (MRI date - baseline MRI date)/365.25.

^b Slope was estimated by subtracting 1 from the geometric mean of annualized growth rate.

^c Derived from delta method assuming independence between the estimates of the slope between the 2 treatments. Difference in slope produced post-hoc to facilitate clinical interpretation.

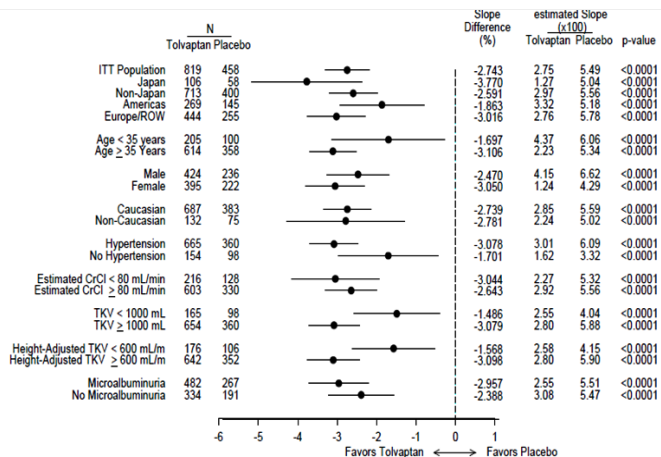
^d An estimate of the ratio of geometric mean of annualized growth rate of tolvaptan and placebo.

^e Derived from testing the time treatment interaction using linear mixed model in which both intercept and slope are fixed and random effects.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de mayo de 2017.

Los resultados fueron consistentes en los diferentes subgrupos estudiados, incluidos los criterios de estratificación (ver figura 1).

Figura 1: análisis por subgrupos de la variable principal del estudio pivotal

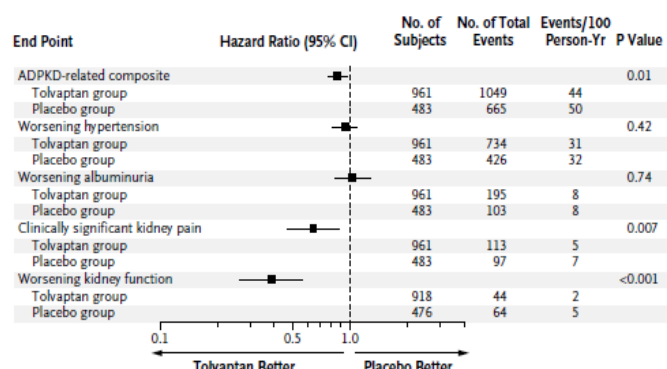


En cuanto a las variables secundarias, cabe resaltar la variable compuesta de tiempo hasta progresión clínica evaluada por el investigador y definida como:

- comienzo o progresión de la hipertensión (medida de la presión arterial, necesidad de inicio o aumento de tratamiento para la hipertensión).
- dolor renal intenso (que requiera intervención médica).
- empeoramiento de la albuminuria (con cambio de categoría).
- empeoramiento de la función renal (reducción del 25% en el valor recíproco de la creatinina sérica durante el tratamiento).

En esta variable compuesta se observó una reducción a favor de tolvaptán [HR=0,865 (IC95% 0,775-0,965)]. Sin embargo, al evaluar cada componente por separado, sólo se observó significación estadística en los parámetros de dolor renal intenso y fundamentalmente en el de empeoramiento de la función renal, con menos casos de empeoramiento de la función renal con tolvaptán que con placebo (HR=0,39; IC95% 0,26-0,57) (ver figura 2).

Figura 2: Resultados de la variable secundaria compuesta del estudio pivotal (156-04-251)



En relación a la tasa de deterioro de función renal, la disminución de la tasa de filtración glomerular fue de 2,7 ml/min/1,73m² al año para el grupo tratado con tolvaptán y de 3,6 ml/min/1,73m² al año para el grupo control (p<0,0001).

El estudio TEMPO 4: 4 (156-08-271), un estudio de extensión abierto, incluyó a 871 pacientes que habían completado 3 años de seguimiento en el estudio TEMPO 3: 4 (un 60,3% de la muestra), y evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento durante 2 años

adicionales, de manera que los pacientes inicialmente tratados con tolvaptán continuaron el mismo tratamiento hasta 5 años (grupo "tratamiento temprano"), y los tratados con placebo cambiaron a tolvaptán durante 2 años (grupo "tratamiento tardío") (7).

La variable primaria fue el porcentaje de cambio de volumen renal total desde el momento basal del estudio TEMPO 3: 4 hasta el final del estudio TEMPO 4: 4. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de cambio del volumen renal entre el grupo de "tratamiento temprano" (29,9%) y el grupo de "tratamiento tardío" (31,6 %) (p = 0,38). Se observaron diferencias entre ambos grupos en la variable secundaria de cambio en la tasa estimada de filtrado glomerular (diferencia de 3,15 ml / min / 1,73m²) (p <0,001) (7), si bien en base al plan estadístico del estudio, estos resultados únicamente tienen valor exploratorio.

También se ha iniciado un estudio fase III para analizar el efecto del tolvaptán en pacientes con una tasa de filtración glomerular entre 25 y 65 ml/min/1,73m².

Seguridad (8)

El efecto adverso más característico de tolvaptán, la acuaresis, era ya conocido para la indicación previamente autorizada de este medicamento (tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética) y se debe a su mecanismo de acción, produciendo sed (55% de los pacientes), poliuria (38%), nicturia (29%) y polaquiuria (23%).

Las discontinuaciones de tratamiento debidas a efectos adversos fueron más frecuentes en el brazo de tolvaptán que en el de placebo (15% vs 4,3% respectivamente) y fueron debidas fundamentalmente a la poliuria (4%).

Un efecto adverso de especial interés es la toxicidad hepática. Los pacientes tratados con tolvaptán experimentaron elevaciones de los niveles de transaminasas (>3xULN), normalmente durante los tres primeros meses y hasta 14 meses, entre 3 y 4 veces los de placebo. De manera general, dichos niveles revirtieron entre el mes y los 4 meses siguientes sin consecuencias clínicas. Sin embargo, dos pacientes incluidos en el estudio pivotal y un paciente incluido en el estudio de extensión sufrieron daño hepático potencialmente grave de acuerdo con la ley de Hy. Con la suspensión del tratamiento en 1-4 meses los valores se normalizaron, pero dichas elevaciones representan un potencial de daño hepático importante. Se dispone de datos actualizados del estudio de extensión al respecto sin que se hayan observado nuevos casos.

La incidencia de eventos hepáticos fue similar en el estudio TEMPO 4:4 en el grupo de tratamiento tardío respecto al grupo de tratamiento temprano.

No se notificaron casos de fallo hepático, trasplante hepático ni muerte por daño hepatocelular. Tampoco hubo muertes relacionadas con el tratamiento.

No se dispone de datos de pacientes mayores de 50 años. El uso de tolvaptán está contraindicado en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

DISCUSIÓN

La PQRAD es una enfermedad cuyo tratamiento hasta la fecha consiste en el manejo sintomático de las complicaciones asociadas (dolor, hipertensión e infecciones).

En este sentido, tolvaptán se postula como el primer tratamiento cuyo objetivo es disminuir la velocidad de crecimiento renal y en consecuencia, retrasar la aparición de enfermedad renal terminal y disminuir la mortalidad asociada.

Sin embargo, ante la dificultad de obtener resultados en términos de morbimortalidad por el largo tiempo de seguimiento requerido para este fin, el desarrollo de tolvaptán se ha realizado en una población con un volumen renal elevado, un crecimiento rápido de los quistes y una función renal relativamente preservada con el fin de poder valorar los cambios en los tres años de duración del estudio pivotal (más el estudio de extensión), hecho que ha condicionado el redactado de la indicación de la autorización de comercialización.

El análisis de la variable principal del estudio TEMPO 3:4, la tasa de cambio en el volumen total del riñón, mostró un efecto estadísticamente significativo con un incremento del 2,8% al año en el brazo de tolvaptán frente a 5,51% al año en el brazo de placebo.

En cuanto a la variable secundaria compuesta, se han observado diferencias estadísticamente significativas a favor de tolvaptán en los componentes individuales de “dolor renal” y “empeoramiento de la función renal”. No obstante, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en el componente de hipertensión.

Por tanto, la eficacia de tolvaptán está basada en los parámetros de imagen y de función renal, sin que se disponga de información directa sobre si retrasa la necesidad de diálisis o prolonga la supervivencia. El estudio en marcha que compara tolvaptán con placebo en pacientes con insuficiencia renal grados 2-4 podría ofrecer datos que confirmen el efecto de tolvaptán en el deterioro de la función renal y, como consecuencia de ello, un retraso en la necesidad de diálisis. En relación a este estudio, aunque podría existir plausibilidad biológica para la administración de tolvaptán en pacientes con estadios >3, por el momento no se dispone de datos y existen incertidumbres de seguridad que podrían cuestionar el uso de este medicamento en estos pacientes, ya que al inicio del tratamiento con tolvaptán se produce un descenso de la tasa de filtración glomerular, por lo que por el momento parece necesario esperar a los resultados de este estudio en pacientes con insuficiencia renal más avanzada.

Por otra parte, y aunque se dispone de información que relaciona el volumen total del riñón y el desarrollo de insuficiencia renal (9,10), se esperaba que el estudio de extensión TEMPO 4:4 (156-09-291) pudiera proporcionar información de utilidad para corroborar la correlación entre el cambio del volumen total del riñón y las variables relacionadas de la PQRAD. Existen varias incertidumbres alrededor del estudio TEMPO 4:4, fundamentalmente, posibles desbalances en las características basales de los pacientes en ambos grupos de tratamiento, pero también la posible influencia del mayor efecto de tolvaptán en el volumen total del riñón durante el primer año de tratamiento respecto a los años sucesivos (aspecto también observado en el estudio TEMPO 3:4). Sin embargo, en base a los resultados obtenidos, no ha podido confirmarse que exista un beneficio significativo en el porcentaje de cambio del volumen renal entre el grupo de "tratamiento temprano" y el grupo de "tratamiento tardío" y únicamente se dispone de datos exploratorios sobre la función renal (7), careciéndose de grupo control con placebo para poder comparar de manera directa estos datos en relación a la evolución de la enfermedad.

El perfil de seguridad se caracteriza por los trastornos urinarios debido a su efecto acuareético, siendo la poliuria la principal responsable de las discontinuaciones de tratamiento. Consecuencia de ello es el régimen posológico del medicamento, que recomienda una dosis menor de tolvaptán a las 8 horas de la dosis inicial para minimizar la nicturia. Además, debe ajustarse la ingesta de líquidos en los pacientes tratados con tolvaptán, con el fin de evitar la deshidratación.

La principal preocupación en relación a la seguridad es el potencial daño hepático. Se deben medir los niveles de transaminasas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con tolvaptán, mensualmente durante los 18 primeros meses y cada 3 meses

posteriormente. Se ha establecido reglas de paradas del tratamiento a este respecto en la ficha técnica de tolvaptán. Se pondrá en marcha un registro para recoger la información de esta monitorización.

Por todo lo anterior, es importante seleccionar aquellos pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento, en función de la existencia de datos que indiquen un progreso rápido de la enfermedad renal, interpretando el estadio de la enfermedad renal crónica junto con la edad (11). Debe tenerse en cuenta que los datos que pueden definir la progresión rápida de la enfermedad pueden estar disponibles de manera retrospectiva (en base a información histórica relativa a la función renal del paciente o del crecimiento del volumen renal) o de manera prospectiva (en base a modelos de predicción). Sin embargo, los umbrales pueden ser diferentes en estos dos escenarios, considerando como progresión rápida aumentos del volumen renal ajustado por altura y edad únicamente aquellos mayores al 5% en el caso de disponerse de datos históricos o bien del 3%, 4,5% o 6% (según la clasificación 1C, 1D y 1E respectivamente de la clínica Mayo) en el caso de utilizarse modelos predictivos (11).

CONCLUSIÓN

Tolvaptán es el primer medicamento que se autoriza para el tratamiento de la PQRAD, enfermedad que actualmente se maneja con tratamientos dirigidos al control de los síntomas. En caso de deterioro grave de la función renal, los pacientes son sometidos a diálisis o incluso a trasplante.

El efecto de tolvaptán sobre el volumen renal parece observarse fundamentalmente durante el primer año de tratamiento. El estudio de extensión hasta 5 años (TEMPO 4:4) no demuestra diferencias significativas en el porcentaje de cambio del volumen renal entre el grupo de "tratamiento temprano" y el grupo de "tratamiento tardío". Dicho estudio sugiere que el beneficio sobre la función renal se mantiene a los 5 años, si bien se trata únicamente de datos exploratorios.

Los pacientes candidatos a tratamiento con tolvaptán son aquellos adultos de 50 años o menos que:

- Presentan estadio 1-3a (FGe > 45 ml/min/1,73 m²) de enfermedad renal crónica al inicio del tratamiento con ecuación CKD-EPI de enfermedad renal crónica dependiendo de la edad (18-50 años):
 - 18-30 años: estadio 1-3a (FGe > 45 ml/min/1,73 m²)
 - 30-40 años: estadio 2-3a (FGe 45-90 ml/min/1,73 m²)
 - 40-50 años: estadio 3a (FGe 45-60 ml/min/1,73 m²)
- Con datos que indiquen un progreso rápido de la enfermedad renal, interpretando el estadio de la enfermedad renal crónica junto con la edad.

Los criterios de progresión rápida serían:

- Una disminución confirmada del filtrado glomerular estimado FGe ≥ 5 ml/min/ 1,73m² en un año y/o $\geq 2,5$ ml/min/ 1,73m² por año durante 5 años con ecuación CKD-EPI o
- Un aumento anual del volumen renal total (VRT) > 5% medido preferiblemente tres o más veces (separadas 6 meses) con resonancia nuclear magnética (RMN).
- En ausencia de datos previos de FGe o VRT

los grupos de pacientes clasificados en los grupos 1C, 1D y 1E del modelo predictivo de la clínica Mayo basado en el volumen renal ajustado a altura y edad o un diámetro medido por RMN > 16,5 cm en menores de 45 años y/o una mutación truncada del gen *PKD1* y aparición precoz de síntomas clínicos con al menos una puntuación de 7 en el modelo predictivo PRO-PKD.

Siempre y cuando no se superen los límites de elevación de transaminasas y bilirrubina indicados en ficha técnica.

El tratamiento de los pacientes con características atípicas deberá realizarse según criterio clínico no presentan una contraindicación para el inicio del tratamiento debido a los niveles de transaminasas ni de bilirrubina (6).

En aquellos pacientes tratados que evolucionen a insuficiencia renal grado 4, se deberá interrumpir el tratamiento. La continuación del tratamiento también deberá valorarse de manera individual en función de la monitorización hepática, de la situación clínica de cada paciente y de los objetivos terapéuticos establecidos.

Se recomienda que la indicación de tratamiento con tolvaptán para PQRAD quede restringida a unidades clínicas con experiencia en el tratamiento de enfermedades renales hereditarias.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez realizados los análisis farmacoeconómicos, en el caso de utilizar los modelos predictivos mencionados en las conclusiones de este informe, los pacientes candidatos a tratamiento serían aquellos clasificados como ID o IE según la clínica Mayo.

Los estudios genéticos para la detección de una mutación truncada del gen PKD1 se deberán considerar únicamente en aquellos pacientes que ya presenten síntomas clínicos precoces.

REFERENCIAS

1. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, Wetzel LH, Baumgarten DA, Kenney PJ, Harris PC, Klahr S, Bennett WM, Hirschman GN, Meyers CM, Zhang X, Zhu F, Miller JP; CRISP Investigators: Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 354: 2122–2130, 2006
2. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, Li J, King BF, Martin D, Wetzel LH, Lockhart ME, Harris PC, Moxey-Mims M, Flessner M, Bennett WM, Grantham JJ: Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 479–486, 2012
3. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1477–85.
4. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, Kasiske BL, Odland D, Pei Y, Perrone RD, Pirson Y, Schrier RW, Torra R, Torres VE, Watnick T and Wheeler DC for Conference Participants: Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. 2015 International Society of Nephrology
5. Willey, C. 2015, marzo. Epidemiology of ADPKD in the EU. Comunicación presentada en el World Congress of Nephrology, Ciudad del Cabo, Sudáfrica. MON-047
6. Ficha Técnica de Jinarc disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002788/WC500187921.pdf
7. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, Ouyang J, Czewiec FS, Balis JD for the TEMPO 4:4 trial. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease_ the TEMPO 4:4 trial. *Nephrol Dial Transplant* 1-13, 2017. Doi:10.1093/ntd/gfx043.
8. EPAR de Jinarc disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002788/WC500187923.pdf
9. Irazabal MV, Rangel JL, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, Bae KT, Chapman AB, Grantham JJ, Mrug M, Hogan MC, El-Zoghby ZM, Harris PC, Erickson BJ, King BF, Torres VE, and the CRISP Investigators: Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Simple Model for Selecting Patients for Clinical Trials. *J Am Soc Nephrol* 26: 160–172, 2015. doi: 10.1681/ASN.2013101138.
10. Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F, Mittal A, Grantham JJ, Torres VE, Mrug M, Bae KT, Wu Z, Ge Y, Landsittel D, Gibbs P, O'Neill WC and Chapman AB for the CRISP Investigators: A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International* (2015), 1-6.
11. Ron T, Gansevoort, Mustafa Arici, Thomas Benzing, Henrik Birn, Giovambattista B. Capasso, Adrian Covic, Olivier Devuyst, Christiane Drechsler, Kai-Uwe Eckardt, Francesco Emma, Bertrand Knebelmann, Yannick Le Meur, Ziad Massy, Albert C.M. Ong, Alberto Ortiz, Franz Schaefer, Roser Torra, Raymond Vanholder, Andrzej Więcek, Carmine Zoccali and Wim Van Biesen. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* (2016) 0: 1–12 doi: 10.1093/ndt/gfv456.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión de armonización en el ámbito de la atención primaria y comunitaria pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut

Roser Torra Balcells

Servicio de Nefrología. Unidad de enfermedades renales hereditarias. Fundación Puigvert.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Nefrología, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación para la Información y la Investigación de las Enfermedades Renales Genéticas y la Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha contra las Enfermedades del Riñón han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.